



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT

EIDGENÖSSISCHES AMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Klassierung:

12p, 4/01

Int. Cl.:

C 07 d 93/42

Gesuchsnummer:

8529/61

Anmeldungsdatum:

20. Juli 1961, 19 Uhr

Patent erteilt:

31. Oktober 1966

Patentschrift veröffentlicht:

29. April 1967

S

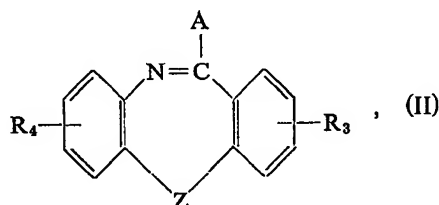
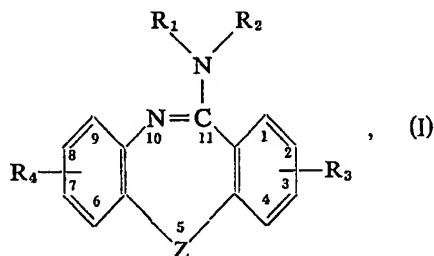
## HAUPTPATENT

Dr. A. Wander AG, Bern

## Verfahren zur Herstellung 11-basisch substituierter Dibenzo[b,f] [1,4]thiazepine

Dr. Jean Schmutz, Muri bei Bern, Dr. Fritz Hunziker, Bern, und Ernst Fischer, Bolligen, sind als Erfinder genannt worden

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Amidinen der Dibenzo[b,f][1,4]-thiazepin-Reihe der Formel:



worin Z, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> die oben genannte Bedeutung besitzen und worin A ein Halogenatom, vorzugsweise ein Chloratom, oder eine höchstens 3 C-Atome aufweisende Alkoxy- oder Alkylthiogruppe darstellt, mit einer Verbindung der Formel HNR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, beispielsweise Diäthylamin, Piperidin, Morpholin, N-Methylpiperazin, geradkettigen oder verzweigt-kettigen, gegebenenfalls alkylierten Alkyldiaminen und dergleichen, umsetzt.

von Additionssalzen oder von quaternären Ammoniumderivaten davon. In der Formel I bedeutet Z ein Schwefelatom oder eine Sulfinylgruppe (-SO-).

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> sind gleich oder verschieden und bedeuten Wasserstoff, unsubstituierte oder im Arylrest Substituenten von gleicher Art wie R<sub>3</sub> enthaltende Aryl- oder Alkylgruppen, Alkenyl- oder Alkylreste mit 1 bis 5 C-Atomen, die gegebenenfalls gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Ring bilden, welcher als weitere Heteroatome O, S oder N enthalten kann, wobei das N seinerseits Wasserstoff oder eine Alkyl-, Hydroxyalkyl- oder Alkoxyalkylgruppe trägt, oder schließlich unsubstituierte oder am Stickstoffatom alkylierte Amino- oder Aminoalkylgruppen. R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> sind gleich oder verschieden und bedeuten Wasserstoff, Halogenatome, Hydroxygruppen, 1 bis 3 C-Atome enthaltende Alkyl-, Alkoxy- oder Alkylmercaptogruppen oder Trifluormethylgruppen.

Verbindungen der Formel I werden erfindungsgemäß erhalten, wenn man ein Thiazepinderivat der Formel:

Die Umsetzung des Imidoäthers, Imidothioäthers oder des Imidhalogenids mit dem Amin erfolgt zweckmäßig, indem man die Komponenten, je nach ihren physikalischen Eigenschaften eventuell unter Verwendung eines inerten Verdünnungsmittels, wie Dioxan, Xylol, Mesitylen, Decalin und dergleichen während einigen Stunden bis zu 3 Tagen auf eine Temperatur von vorzugsweise über 150°C erhitzt, sei es durch Rückflußerhitzung oder unter Verwendung des Einschlußrohres. Das Amin wird dabei vorzugsweise in mindestens dreifachem molarem Überschuß verwendet. Die Reaktion wird oftmals durch Säure katalysiert, wofür dem Reaktionsgemisch einige Tropfen Eisessig (z. B. 5 Tropfen auf 10 g der Thiazepinverbindung) zugesetzt werden können. Nach Einengen des Reaktionsgemisches verteilt man den Rückstand zweckmäßig zwischen Äther und Wasser und entzieht die gebildete Base z. B. durch Extraktion mit verdünnter Salzsäure oder Essigsäure. Aus der nötigen-

falls mit Kohle geklärten Hydrochlorid- oder Acetat-  
lösung kann man die Base mit Ammoniak ausfällen  
und, falls sie gut kristallisiert und in Äther schwer  
löslich ist, direkt durch Abfiltrieren isolieren, andern-  
falls in Äther aufnehmen und die ätherische Lösung in  
üblicher Weise durch Auswaschen mit Wasser und  
Trocknen mit Natriumsulfat aufarbeiten. Die weitere  
Reinigung erfolgt z. B. durch Umkristallisieren oder  
Hochvakuumdestillation.

Es versteht sich, daß man die basische Seitenkette,  
soweit  $R_1$  und  $R_2$  nicht gleichzeitig Wasserstoff be-  
deuten, auch schrittweise einführen kann, indem man  
die Thiazepinverbindung der Formel II zunächst mit  
Ammoniak oder einem primären Amin umsetzt und  
 $R_1$  und/oder  $R_2$  nachträglich einführt.

Weitere N-Atome der basischen Seitenkette kön-  
nen gegebenenfalls ebenfalls nachträglich alkyliert  
werden.

Diejenigen Produkte, in welchen Z eine Sulfm-  
ylgruppe bedeutet, können auch dadurch erhalten wer-  
den, daß man ein entsprechendes in 5-Stellung sauer-  
stoffreiches Thiazepinderivat in an sich bekannter  
Weise oxydiert.

Die nach diesem Verfahren erhaltenen Basen  
sind gelb, in vielen Fällen kristallisierbar, sonst im  
Hochvakuum unzersetzt destillierbar, und besitzen  
schon auf Grund der Amidengruppierung, abgese-  
hen von allfälligen weiteren basischen Stickstoff-  
atomen, genügende Basenstärke, um mit anorgani-  
schen oder organischen Säuren, beispielsweise Salz-  
säure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpeter-  
säure, Phosphorsäure, Essigsäure, Oxalsäure, Malon-  
säure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Äpfelsäure, Wein-  
säure, Toluolsulfonsäure und dergleichen, in Wasser  
beständige Additionssalze zu bilden, in welcher Form  
die Produkte ebenfalls verwendet werden können.

Um die quaternären Ammoniumderivate der Ver-  
bindungen gemäß Formel I zu erhalten, kann man  
entweder Ausgangsstoffe verwenden, die bereits qua-  
ternäre Stickstoffatome aufweisen, oder man kann  
die der Quaternisierung zugänglichen Stickstoffatome  
nach erfolgter Bildung der Basen (I) nachträglich in  
an sich bekannter Weise quaternisieren, beispielsweise  
durch Behandlung mit einem Dialkylsulfat, Alkyl-  
halogenid oder Sulfonsäurealkylester.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindun-  
gen der Formel II erhält man beispielsweise durch  
thermische Cyclisierung entsprechend substituierter

o-Amino-o'-carboxy-diphenylsulfide zum Lactam,  
dessen tautomere Form der Formel II entspricht, wor-  
in A eine Hydroxylgruppe ist. Durch Behandeln des  
Lactams einerseits mit Phosphorpentasulfid in siedendem  
Pyridin kann man das in Alkalilauge lösliche, gelbe  
Thiolactam (Formel II; A = SH; tautomere Form),  
und daraus durch Alkylierung mit Alkali und  
Dialkylsulfat den Imidothioäther (Formel II; A = S-  
Alkyl), beide Stufen in guter Ausbeute erhalten. An-  
dererseits kann man aus dem Lactam durch Behandeln  
mit einem Gemisch aus Phosphoroxychlorid und  
Phosphorpentachlorid das Imidchlorid, und in ent-  
sprechender Weise die anderen Imidhalogenide erhal-  
ten.

Die in erfindungsgemäßer Weise erhaltenen Ba-  
sen, quaternären Ammoniumderivate und Säure-  
Additionssalze sind neue Verbindungen, die als Wirk-  
stoffe in Arzneimitteln Verwendung finden können,  
insbesondere als Analgetika, Chemotherapeutika,  
Antihistaminika, Antiallergika, Sedativa, Adrenoly-  
tika und Neuroplegika. Einzelne davon eignen sich  
zur Behandlung psychotischer Zustände.

Beispielsweise zeigt das gemäß Beispiel 23 erhal-  
tene 2-Chlor-11-(N-methyl)piperazino-dibenzo[b,f]-  
[1,4]thiazepin im Tierversuch die Eigenschaften  
eines Neuroleptikums mit stark motilitätsdämpfender  
Wirkung sowie kataleptischen und apomorphinantagonistischen  
Eigenschaften. Die motilitätsdämpfende  
Wirkung wurde einerseits durch Messung der Lauf-  
aktivität bei Mäusen nach der Methode von Caviezel  
und Baillo (Pharm. Acta Helv. 33, 469 (1958),  
andererseits im «Open-field»-Test an Ratten nach der  
Methode von Janssen et al. (Psychopharmacologia 1,  
389 (1960) an je 10 Tieren bestimmt. Der ermittelte  
Durchschnittswert wird in der folgenden Tabelle I mit  
den entsprechenden Werten für bekannte Neurolep-  
tika verglichen. In dieser sind ferner Vergleichswerte  
für die akute Toxizität an der Maus sowie für die  
kataleptische Wirkung enthalten. Die letztere wurde  
an Ratten geprüft, die man in verschiedenen Zeit-  
abständen nach s. c. Injektion verschiedener Substan-  
zen mit beiden Vorderpfoten und eine 7 cm hohe  
Säule legte, wobei die Verharrungsdauer gemessen  
wurde. Die in Tabelle I angegebenen Zahlenwerte  
entsprechen den graphisch ermittelten Substanzmen-  
gen, die 180 Minuten nach Injektion im Mittel von  
10 Tieren eine Verharrungsdauer von 30 Sekunden  
bewirkten.

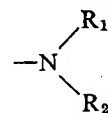
Tabelle I

Substanz	Toxizität DL 50 Maus mg/kg p. o.	Laufaktivität DE 50% mg/kg p. o.	«Open-field»-Test DE 50% mg/kg p. o.	Katalepsie DE 30 sec. mg/kg s. c.
2-Chlor-11-(N-methylpiperazino)- dibenzo[b,f][1,4]thiazepin	270	0,6	0,33	0,72
Haloperidol	125	0,3	3,4	0,23
Perphenazin	120	1,0	>5,0	0,24
Chlorpromazin	135	3,5	4,9	3,8

## Beispiel 1

3,5 g 11-Chlor-dibenzo[b,f][1,4]thiazepin werden in 40 ml absolutem Xylol gelöst, mit 4,3 g Piperidin versetzt und 5 Stunden auf Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt und mit konzentrierter Natronlauge alkalisch gemacht. Die Xylolschicht wird abgetrennt, mit Wasser neutral gewaschen und mit Salzsäure extrahiert. Die sauren Auszüge werden mit konzentrierter Ammoniaklösung alkalisch gemacht und das ausgefallene Öl wird ausgeäthert. Die ätherische Lösung wird mit Wasser gewaschen und eingedampft. Der Rückstand wird aus Äther/Petroläther kristallisiert. Man erhält 3,4 g 11-Piperidino-dibenzo[b,f][1,4]thiazepin vom Schmelzpunkt 133–134° C.

In analoger Weise wie im oben beschriebenen Beispiel erhält man aus den entsprechenden Ausgangsstoffen die in der nachfolgenden Tabelle II genannten Produkte. Darin bedeutet A den entsprechenden Rest der Ausgangsverbindung der Formel II.



ist die entsprechende Gruppe in der Verbindung der Formel I. Z, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> sind die entsprechenden Substituenten in den Verbindungen der Formeln I und II. In der letzten Kolonne bedeutet Ae Äther, Pe Petroläther und Ac Aceton.


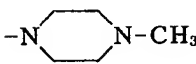

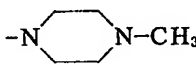

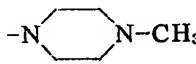

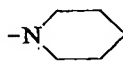

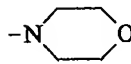

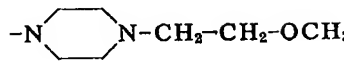


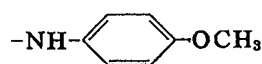

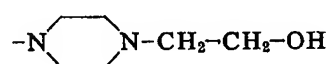

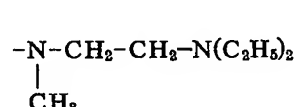
Tabelle II

Beispiel	Ausgangssamin	A	Z	R <sub>3</sub> bzw. R <sub>4</sub>	$\begin{array}{c} \text{R}_1 \\   \\ -\text{N} \\   \\ \text{R}_2 \end{array}$	Ausbeute in % der Theorie	Smp. bzw. *Sdp. der Base
2	N-Methylpiperazin	-Cl		H		84	102–103° C (aus Ae/Pe)
3	Dimethylamin	-Cl		H	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	73	121–122° C (aus Ac/Pe)
4	β-Dimethylamino-äthylamin	-Cl		H	-NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	41	96–97° C (aus Ac/Pe)
5	as-Dimethylhydrazin	-Cl		H	-NH-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	50	181–183° C (aus Essigester/Pe)
6	Morpholin	-Cl		H		73	*190–194° C/ 0,07 mm Hg a)
7	N-Methylpiperazin	-Cl		6-Cl		77	82–88° C (aus Ae/Pe)
8	γ-Dimethylamino-propylamin	-Cl		H	-NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	81	125–126° C (aus Ac/Pe)
9	N,N'-Trimethyl-äthylendiamin	-Cl		H		88	89–90° C (aus Pe)
10	Piperazin	-Cl		H		85	122–124° C (aus Ac/Pe)
11	Hydrazin	-Cl		H	-NH-NH <sub>2</sub>	69	119–121° C (aus Essigester/Pe)
12	Anilin	-Cl		H		77	127–128 und 155–156° C (aus Ac/Ae/Pe)
13	p-Chloranilin	-Cl		H		80	154–155° C (aus Ac/Ae/Pe)

Tabelle 2 (Fortsetzung)

14	$\gamma$ -Dimethylamino-propyl-methyl-amin	-Cl		H	$\text{--}\overset{\text{O}}{\text{N}}\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--N(CH}_3)_2$ $\text{CH}_3$	83	69–70° C (aus Pe)
15	1-Diäthylamino-4-amino-pentan	-Cl		H	$\text{--NH--CH--(CH}_2)_3\text{--N(C}_2\text{H}_5)_2$ $\text{CH}_3$	76	76–77° C (aus Ac/Pe)
16	N-Methylpiperazin	-Cl		8-CH <sub>3</sub>		75	152–153° C (aus Ac/Pe)
17	N-Methylpiperazin	-Cl		8-CF <sub>3</sub>		64	b)
18	N-Methylpiperazin	-Cl		8-Cl		80	166–167° C (aus Ac/Pe)
19	N-Methylpiperazin	-Cl		7-Cl		56	136–138° C (aus Ae/Pe)
20	N-Methylpiperazin	-Cl		8-OCH <sub>3</sub>		45	116–118° C (aus Ac/Pe)
21	N-Methylpiperazin	-Cl		3-Cl		63	c)
22	N-Methylpiperazin	-Cl		3-CH <sub>3</sub>		61	92–95° C (aus Ae/Pe)
23	N-Methylpiperazin	-Cl		2-Cl		73	118–120° C (aus Ae/Pe)
24	N-Methylpiperazin	-Cl		7-SCH <sub>3</sub>		69	113–115° C (aus Ae/Pe)
25	$\beta$ -Dimethylamino-äthylamin	-Cl		2-Cl	$\text{--NH--CH}_2\text{--CH}_2\text{--N(CH}_3)_2$	69	54–60° C (aus Pe)
26	Piperazin	-Cl		2-Cl		85	132–134° C (aus Ae/Pe)
27	$\beta$ -Piperazino-äthanol	-Cl		2-Cl	$\text{--N--CH}_2\text{--CH}_2\text{--OH}$	67	d)
28	N,N'-Trimethyl-äthylendiamin	-Cl		2-Cl	$\text{--N--CH}_2\text{--CH}_2\text{--N(CH}_3)_2$ $\text{CH}_3$	70	e)
29	$\gamma$ -Dimethylamino-propylamin	-Cl		2-Cl	$\text{--NH--(CH}_2)_3\text{--N(CH}_3)_2$	77	104–106° C (aus Ae/Pe)
30	N-Methylanilin	-Cl		2-Cl		68	141–143° C (aus Ac/Pe)
31	Morpholin	-Cl		2-Cl		72	148–150° C (aus Ac/Pe)
32	N-Methylpiperazin	-Cl		2-CH <sub>3</sub>		85	99–107° C (aus Pe)
33	Morpholin	-Cl		2-CH <sub>3</sub>		80	147–148° C (aus Ac/Pe)

Tabelle II (Fortsetzung)

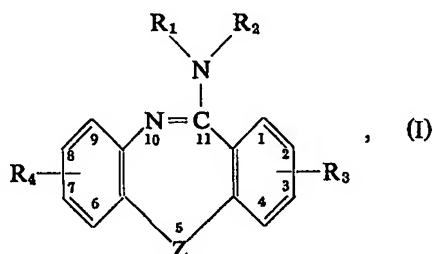
34	N-Methylpiperazin	-Cl		2-Br		75	137-138° C (aus Ac/Pe)
35	N-Methylpiperazin	-Cl		2-F		72	80-84° C (aus Pe)
36	N-Methylpiperazin	-Cl		4-CH <sub>3</sub>		79	149-150° C (aus Ac/Pe)
37	Piperidin	-Cl		2-OCH <sub>3</sub>		84	116-117° C (aus Ae/Pe)
38	Morpholin	-Cl		2-OCH <sub>3</sub>		81	174-175° C (aus Ac/Pe)
39	N-β-Methoxyäthyl- piperazin	-Cl		2-Cl		75	f) -
40	Ammoniak	-Cl		H	-NH <sub>2</sub>	88	176-178° C (aus Essig- ester/Pe)
41	p-Methoxyanilin	-Cl		H		69	158-160° C (aus Ac/Pe)
42	β-Piperazino- äthanol	-Cl		H		71	g) -
43	N-Methyl-N'-di- äthyl-äthylendiamin	-Cl		H		69	h) -

## Anmerkungen zu Tabelle II (letzte Kolonne):

- a) Das Hydrochlorid schmilzt bei 190-213° C (aus Methanol/Äther)  
 b) Das Dihydrochlorid (aus Isopropanol/Äther) schmilzt bei 192° C unter Zersetzung  
 c) Das Hydrochlorid zersetzt sich über 215° C  
 d) Das Hydrochlorid schmilzt bei 194-200° C (aus Methanol/Äther)  
 e) Das Hydrochlorid schmilzt bei 196-197° C (aus Äthanol/Äther)  
 f) Das Dihydrochlorid schmilzt bei 215-225° C (aus Methanol/Äther)  
 g) Das Hydrochlorid schmilzt bei 230-248° C (aus Methanol/Äther)  
 h) Das Hydrochlorid schmilzt bei 179-180° C (aus Methanol/Äther)

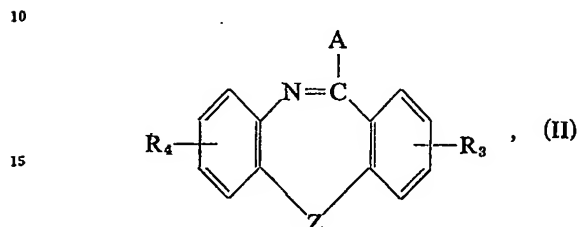
## PATENTANSPRUCH I

Verfahren zur Herstellung von Amidinen der Di-  
benzo[b,f][1,4]thiazepin-Reihe der Formel:



in welcher Z ein Schwefelatom oder eine Sulfinyl-  
gruppe bedeutet, R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> gleich oder verschieden  
sind und Wasserstoff, unsubstituierte oder im Arylrest  
Substituenten von gleicher Art wie R<sub>3</sub> enthaltende  
Aryl- oder Aralkylgruppen, Alkenyl- oder Alkyl-  
reste mit 1 bis 5 C-Atomen, die gegebenenfalls ge-  
meinsam mit dem Stickstoffatom einen Ring bilden,  
welcher als weitere Heteroatome O, S oder N ent-  
halten kann, wobei das N seinerseits Wasserstoff  
oder eine Alkyl-, Hydroxyalkyl- oder Alkoxyalkyl-  
gruppe trägt, oder schließlich unsubstituierte oder  
am Stickstoffatom alkylierte Amino- oder Amino-

alkylgruppen bedeuten; und in welcher  $R_3$  und  $R_4$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogenatome, Hydroxygruppen, Trifluormethylgruppen oder 1 bis 3 C-Atome enthaltende Alkyl-, Alkoxy- oder Alkylmercaptogruppen bedeuten; von Säure-Additionssalzen oder von quaternären Ammoniumderivaten davon, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Thiazepinderivat der Formel:



20 worin A ein Halogenatom oder eine höchstens 3 C-Atome aufweisende Alkoxy- oder Alkylthiogruppe darstellt, bzw. ein quaternäres Ammoniumderivat davon, mit einer Verbindung der Formel  $\text{HNR}_1\text{R}_2$  umgesetzt.

## UNTERANSPRÜCHE

1. Verfahren nach Patentanspruch I, dadurch gekennzeichnet, daß man in erhaltene Amidine der Formel I, in denen  $R_1$  und/oder  $R_2$  Wasserstoff bedeuten, nicht Wasserstoff bedeutende Reste  $R_1$  und/oder  $R_2$  nachträglich einführt.

2. Verfahren nach Patentanspruch I oder Unteranspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man in der Seitenkette gegebenenfalls vorhandene weitere N-Atome nachträglich alkyliert.

3. Verfahren nach Patentanspruch I oder Unteranspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man in erhaltenen Amidinen der Formel I, in denen Z ein Schwefelatom bedeutet, das Schwefelatom nachträglich zur Sulfinylgruppe oxydiert.

## PATENTANSPRUCH II

Verwendung der nach Patentanspruch I oder einem der vorangegangenen Unteransprüche erhaltenen, keine quaternären Ammoniumgruppen enthaltenden Amidine der Formel I zur Herstellung ihrer quaternären Ammoniumderivate, dadurch gekennzeichnet, daß man die genannten Amidine mit Quaternisierungsmitteln behandelt.

Dr. A. Wander AG